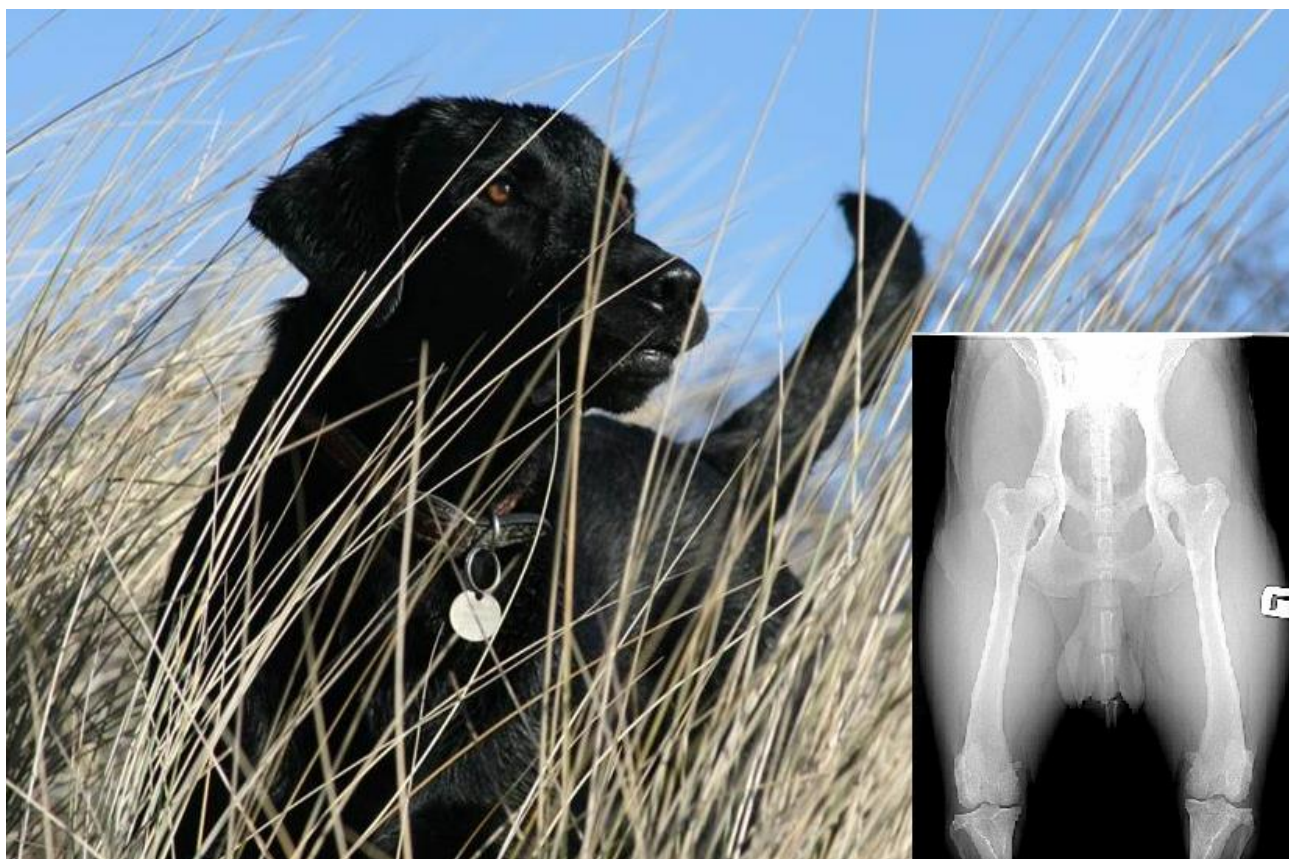




Genetiske Aspekter af Hofteledsdysplasi hos Hunde

Bachelorprojekt i Husdyrvidenskab – 15 ECTS
Marianne Kjærulf, qzf971



Vejleder: Thomas Mark - IKVH, SUND

Medvejleder: Helle Friis Proschowsky – Dansk Kennel Klub

Afleveret d. 16. juni 2014

Resumé

Hofteledsdysplasi (HD) hos hunde er en alvorlig, arvelig lidelse, som skyldes inkongruens mellem hofteskål og lårbensknogle. Sygdommen nedarves polygent og udvikles i samspil mellem arv og miljø. For at vurdere hundens disponering for HD, er der indført tvungen røntgenfotografering for flere racer, før de må benyttes i avlen. Heritabilitet er et vigtigt parameter for, hvor præcist hundens genotype kan forudsiges ud fra dens fænotype. Da der i litteraturen er observeret store forskelle (0,05-0,93) i heritabilitetsestimaterne for HD, er det i dette projekt blevet undersøgt, hvad disse forskelle skyldtes. Mange faktorer blev fundet at have påvirket estimaterne, såsom bias ifa. lav præcision på heritabilitetsestimaterne, forskellige beregningsmodeller samt forskellige observatørers evaluering af røntgenbillederne. Fænotypiske variationer ifa. miljøpåvirkninger, såsom alder ved screening, motion, diæt og vægt har også påvirket estimaterne. En reel forskel i den additive genetiske variation mellem populationerne må også forventes at have påvirket estimaterne, idet forskellige populationer kan have forskellig grad af indavl. I den praktiske del af projektet blev det undersøgt, hvor hyppigt der forekom forskellig hoftestatus på højre og venstre hofte for de syv hunderacer med flest årlige røntgenfotograferinger. Der forekom forskellig hoftestatus i 21% til 35% af tilfældene afhængig af race. Der blev i litteraturen er fundet evidens for, at asymmetri mellem hofterne ikke er arvelig, og dermed sandsynligvis skyldes miljømæssige faktorer. Det tyder dermed på, at det ikke er fordelagtigt, at selektere ud fra den dårligste hofte, som tilfældet er i dag. Inddragelse af begge hofter i avlsværdiberegningen, hvor hver hoftestatus indgår som selvstændig observation, ville formentlig kunne forbedre avlsværdivurderingen.

Abstract

Canine hip dysplasia (CHD) is a serious hereditary disorder caused by incongruence between acetabulum and femoral bone. The disease is inherited polygenic and developed in interaction between heredity and environment. In order to assess the dog's susceptibility to CHD, compulsory radiography for several breeds was introduced, before they can be used for breeding. Heritability is an important factor for the accuracy with which the dog's genotype can be predicted from its phenotype. As significant differences (0.05 to 0.93) in heritability estimates for CHD have been observed in the literature, reasons for these differences were examined in this project. Many factors were found to have affected the estimates, such as bias due to low accuracy of the estimates, different computational models as well as various observers evaluating the radiographs. Phenotypic variations as environmental factors, such as age at screening, exercise, diet and weight have also affected the estimates. A true difference in additive genetic variation between populations is also likely to have affected the estimates, as different populations may contain different degrees of inbreeding. In the practical part of the project, the frequency of different hip status between the right and left hip was examined for the seven breeds with the highest amount of annual radiographies. Different hip status was observed in 21% to 35% of the cases, depending on the breed. Evidence from the literature indicate that asymmetry between right and left hip is not hereditary, and thus probably due to environmental factors. These findings may imply that there is no obvious advantage in making selection decisions based on the worst hip, as is the case today. Including both hips in the estimation of breeding value (EBV), where each hip status is included as an independent observation, may improve the accuracy of EBV.

Førord

Dette projekt er udarbejdet som afslutning på bacheloruddannelsen i Husdyrvidenskab ved Københavns Universitet. Projektet svarer til 15 ECTS points.

Hensigten med projektet er at undersøge hyppigheden af forskellig hoftestatus hos de syv hunderacer med flest årlige HD-fotos. Disse beregninger er blevet foretaget på baggrund af et datasæt stillet til rådighed af Dansk Kennel klub, som har brug for denne viden for at vurdere, om den nuværende avlsværdiberegning kan forbedres ved at implementere diagnoser for højre og venstre hofte hver for sig. Målgruppen for projektet er vejleder og medvejleder samt Dansk Kennel Klub.

Jeg vil gerne takke min vejleder Lektor Thomas Mark, Institut for Klinisk Veterinær- og Husdyrvidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet for god og konstruktiv kritik gennem hele forløbet. Desuden vil jeg gerne takke min medvejleder Specialkonsulent og Dyr læge ph.d. Helle Friis Proschowsky, Dansk Kennel Klub for at stille datasæt til rådighed samt for god og faglig vejledning.

Københavns Universitet d. 16. juni 2014

Marianne Kjærulf

Indholdsfortegnelse

1 INDLEDNING	5
1.1 Problemanalyse.....	5
1.2 Problemformulering.....	6
1.3 Afgrænsning.....	6
1.4 Materiale.....	6
1.5 Metode.....	7
2 BAGGRUND	8
2.1 Registrering og definition af hofteledsdysplasi.....	8
2.1.1 Screeningsmetode ifølge FCI.....	8
2.1.2 Screeningsmetode ifølge BVA.....	9
2.1.3 Screeningsmetode ifølge OFA.....	9
2.1.4 Screeningsmetode ifølge PennHIP.....	11
2.1.5 Sammenligning af screeningsmetoderne.....	12
2.2 Nuværende avlsværdiurdering i Danmark.....	13
3 RESULTATER	14
3.1 Metaanalyse af litteraturstudie af heritabilitet for HD.....	14
3.2 Resultater af egne dataanalyser.....	16
4 DISKUSSION	18
4.1 Litteraturstudie af heritabilitet for HD.....	18
4.1.1 Forskelle i populationernes additive genetiske varians.....	18
4.1.2 Forskelle i populationernes fænotypiske varians.....	19
4.1.3 Bias og tilfældig støj.....	21
4.1.4 Delkonklusion.....	23
4.2 Egne dataanalyser.....	24
4.2.1 Delkonklusion.....	26
4.3 Forbedringsmuligheder for avlsarbejdet for hunde med sundere hofter.....	27
5 KONKLUSION	29
6 LITTERATURLISTE	30

1 Indledning

1.1 Problemanalyse

Hofteledsdysplasi (HD) er en alvorlig, arvelig lidelse, som med tiden kan medføre slidgigt og halvhed. HD nedarves polygent, dvs. flere gener er involveret i hundens disponering for HD. Lidelsen er ikke medfødt, men kan tidligst observeres efter de første par leveuger og udvikles over tid (Madsen & Svalastoga 1989). Årsagen til HD skyldes manglende kongruens mellem lårbensknogle og hofteskål, hvilket bl.a. kan medføre løshed i leddet, som kan resultere i abnorm udvikling af knoglerne. De store hunderacer med hurtig vækst er mest disponerede for HD, hvor HD frekvensen for Sct. Bernhard, Labrador og Schæfer ligger på mellem 15 og 80 %. Derimod ses ingen eller mindre genetisk disponering hos greyhounds og mindre racer under 14 kg samt hos ræve og ulve, her er HD frekvensen 0 % ifølge Madsen & Svalastoga (1989).

Selvom HD er en arvelig lidelse, skyldes udviklingen af HD i høj grad miljøpåvirkninger. Det betyder at udviklingen af HD er et samspil mellem arv og miljø. En genetisk disponeret hund, kan leve fint hele sit liv uden at udvise symptomer, hvis den ikke bliver udsat for belastende miljø, ligeledes kan en hund, som har en lav disponering for HD, udvise symptomer pga. høj grad af negativ miljøpåvirkning. Flere studier (Riser, *et al.*, 1964; Madsen & Svalastoga 1989; Kealy, *et al.*, 1992) har vist, at hurtig vækst disponerer for HD. Dette er imidlertid i modstrid med evidens fra en norsk undersøgelse af Krontveit *et al.* (2010), som viste at hunde med hurtig vækst ikke var mere disponerede for HD. Krontveit *et al.*'s (2010) undersøgelse påviste ligeledes, at hunde født i foråret og sommer var mindre disponeret for HD, samt at daglig motion på moderat ujævnt underlag, som i f.eks. parker i løbet af de første 3 levemåneder, reducerede risikoen for at få HD. Derimod øgede det risikoen for HD, hvis hvalpene i samme tidsperiode blev udsat for trapper.

Igennem de seneste fire årtier har en række specialklubber for de enkelte hunderacer under Dansk Kennel Klub (DKK) indført tvungen HD fotografering af hundene, før de må benyttes til avl, idet hundens disponering for HD derved kan vurderes. Videncenter for Landbrug beregner i dag avlsværdital for DKK for de 19 racer med flest årlige HD fotos. I beregningerne for avlsværdital benyttes en heritabilitet på 0,25 (Proschowsky 2014, personlig kommunikation). Forskellige studier (Lingaas & Heim, 1987; Wood, *et al.*, 2000; Janutta & Distl, 2006) viser imidlertid store udsving i heritabiliteten for HD på mellem 0,1 og 0,9 for forskellige hundepopulationer. Derudover benyttes der i dag i avlsværdiberegningen en samlet HD vurdering (A-E) for begge hofter. DKK overvejer i samarbejde med Videncenter for Landbrug, at inddrage diagnosen for hver hofte for sig i avlsværdiberegningen, for derigennem at kunne opnå en forbedret definition af HD egenskaben samt bedre avlsværdital for denne (Proschowsky 2014, personlig kommunikation).

1.2 Problemformulering

Der er registreret meget store forskelle i heritabilitet (0,1-0,9) i forskellige studier. Dette har ført til følgende problemformulering for litteraturstudiet:

Hvad skyldes den store forskel i heritabiliteten for HD i de forskellige studier?

- *Skyldes det genetisk forskel racerne og populationerne imellem?*
- *Skyldes det miljømæssig forskel racerne og populationerne imellem?*
- *Skyldes det forskel i definition af egenskaber?*
- *Skyldes det forskel i målemetoder?*
- *Skyldes det tilfældigheder?*

Det vil i den praktiske del af dette bachelorprojekt blive undersøgt:

- *Hvor hyppigt forekommer der forskellig HD status på højre og venstre hofte?*
- *Er der signifikant forskel i hyppighedsfrekvensen racerne imellem?*
- *Ses der en signifikant forskel racerne imellem, hvilken hofte der hyppigst er dårligst?*

- *Hvor ofte er der én grads forskel på højre og venstre hofte (f.eks. A/B)?*
- *Hvor ofte er der mere end én grads forskel på hofterne (f.eks. A/C eller B/E)?*

1.3 Afgrænsning

Der vil ikke blive foretaget beregninger af hvorvidt en hund med f.eks. A/B hofter giver bedre afkom end en hund med B/B hofter, idet disse beregninger ligger udenfor rammerne af et bachelorprojekt.

1.4 Materiale

Til den praktiske del af dette bachelorprojekt er der blevet stillet datasæt til rådighed af DKK, indeholdende de syv hunderacer med flest årlige HD fotos. Datasættet er efterfølgende sorteret således, at det kun indeholder hunde med en registreret hoftestatus på både højre og venstre hofte samt en samlet vurdering for begge hofter. Desuden er alle dubletter frasorteret, således at hver hund kun figurerer én gang i datasættet. Dubletter er frasorteret således, at kun nyeste foto er medtaget.

Efter sortering indgik i alt 25.378 hunde. Fordelt på 1.879 Berner sennenhunde, 1.273 Border collies, 3.298 Golden retrievere, 7.217 Labrador retrievere, 1.814 Rottweilere, 2.301 Ruhårede hønsehunde og 7.596 Schæferhunde. Alle HD røntgenfotograferinger er foretaget og registreret i DKK's database, hundeweb i perioden fra 2001 til 2014.

1.5 Metode

Til litteraturstudiet er videnskabelige artikler fra *peer review* tidsskrifter samt andre videnskabelige tidsskrifter blevet benyttet. Der er søgt litteratur på dansk, engelsk og tysk i Rex, Web of Science, Cab Abstracts og Medline.

metaanalysen i afsnit 3.1

Til metaanalysen i afsnit 3.1 er der kørt en vægtet variansanalyse i R (kvadratroden af antal hunde som indgår i analysen er benyttet som vægte), for at teste om race, metode og model havde betydning for h^2 .

Egne resultater i afsnit 3.2

Til egne resultater i afsnit 3.2 er der kørt binomialtest i R for hver race, for at teste om forskellen mellem højre og venstre hofte var signifikant, hvor følgende nulhypotese er testet:

$$H_0: P_{\text{højre}} = P_{\text{venstre}} (P=1/2)$$

Det blev testet om hyppighedsfrekvensen, af hvor ofte ens/forskellige hofter forekom, var signifikant forskellig mellem racerne ved hjælp af antalstabeller og χ^2 test. Følgende hypoteser blev testet:

$$\begin{aligned} H_0: P_{\text{BERN}} &= P_{\text{BORD}} = P_{\text{GOLD}} = P_{\text{LAB}} = P_{\text{ROTT}} = P_{\text{RUHØ}} = P_{\text{SCHÆ}} \\ H_1: P_{\text{BERN}} &\neq P_{\text{BORD}} \neq P_{\text{GOLD}} \neq P_{\text{LAB}} \neq P_{\text{ROTT}} \neq P_{\text{RUHØ}} \neq P_{\text{SCHÆ}} \end{aligned}$$

I nulhypotesen (H_0) testes, om der er uafhængighed mellem racerne og hyppighedsfrekvensen af forskellig hoftestatus. Hvis denne blev afvist ved 5% signifikansniveau accepteredes den alternative hypotese (H_1), som antog at der var afhængighed mellem racerne og hyppighedsfrekvenserne af forskellige hoftestatus.

På samme måde blev det testet om Schæferhundens og Labrador retrieverens samlede A-hoftestatus var signifikant forskellig samt om der var signifikante forskelle mellem racerne og deres samlede hoftestatus.

2 Baggrund

2.1 Registrering og definition af hoftedysplasi

Der findes flere forskellige screeningsmetoder for hoftedysplasi (HD), som kan variere fra organisation til organisation og fra land til land. I dette afsnit vil der være en gennemgang af, hvordan Fédération Cynologique Internationale (FCI), British Veterinary Association (BVA), The Orthopedic Foundation for Animals (OFA) og Pennsylvania Hip Improvement Program (PennHIP) registrerer og definerer HD. Disse fire organisationers metoder er de mest udbredte og hyppigst undersøgte.

2.1.1 Screeningsmetode ifølge FCI

FCI er en verdensomspændende Kooperation af nationale kennelklubber, som har 89 medlemmer (ét pr. land) i Europa herunder Danmark, Sydamerika, Sydafrika og Asien. Ifølge FCI's screeningsprocedurer skal hunden være min. 12 måneder ved den officielle HD røntgenfotografering, dog min. 18 måneder for gigantracere. Hunden ligger på ryggen med udstrakt hofted i ventro dorsal position under røntgenfotograferingen (fig. 1). Det er yderligere et krav, at hunden er bedøvet eller har fået afslappende medicin for at opnå maksimal muskelafslapning (FCI, 2006). Røntgenbilledet bliver efterfølgende vurderet og bedømt på en 5-trinsskala fra A-E.



Figur 1 - ventro dorsal position (DKK, 2014)

Tabel 1 HD vurdering ifølge FCI's anbefalinger

HD grad	Bedømmelse	Radiologiske tegn
A	Ingen tegn på HD	Lårbenshovedet og hofteskålen er kongruent. Den kranio-laterale hofteskålkant er skarp og let afrundet. Ledspalten er smal og jævn, og Norbergs vinkel er omkring 105° (som reference). I perfekte hofted omslutter hofteskålen størstedelen af lårbenshovedet.
B	Næsten normale hofte	Enten er lårbenshoved og hofteskål lidt kongruente og Norbergs vinkel omkring 105°, eller lårbenshovedets centrum ligger dorsalt for den mediale hofteskålkant og lårbenshoved og hofteskål er kongruente.
C	Mild HD	Lårbenshoved og hofteskål er inkongruente og Norbergs vinkel er omkring 100° og/eller hofteskålkanten er en smule affladet. Uregelmæssigheder eller kun små tegn på slidgigt må være til stede.
D	Moderat HD	Betydelig inkongruens mellem lårbenshoved og hofteskål med sublaksation. Norbergs vinkel er >90° (kun som reference). Hofteskålkanten er affladet og/eller slidgigtforandringer ses.
E	Svær HD	Der er tydelige dysplastiske forandringer af leddet, såsom luksation eller distinkt luksation. Norbergs vinkel er <90°, og der ses deformation af lårbenshovedet (champignon formet, affladet), eller andre tegn på slidgigtsforandringer ses.

2.1.2 Screeningsmetode ifølge BVA

I Storbritannien styres HD-screeningsprogrammet af BVA i samarbejde med kennel klubben. Dette screeningsprogram benyttes ligeledes i Irland og Australien. Ifølge BVA's regler skal hunden være min. 12 måneder ved røntgenfotografering. Selve proceduren for røntgenfotograferingen er den samme som for FCI og OFA, men vurderingen og bedømmelsen er anderledes. Hver hofte (højre og venstre) bliver eksamineret for 9 forskellige anatomiske træk:

- Norbergs vinkel
- Graden af sublaksation
- Kranial hofteskålskant (i forhold til lårbenshovedet)
- Dorsal hofteskålskant (graden af krumning og mængden af forbening)
- Kranial effektiv hofteskålskant (graden af skarphed og mængden af forbening)
- Hofteskålsfordybning
- Kaudal hofteskålskant
- Lårbenshoved og hals forbening (mængde forbening og tilstedeværelsen af en Morgan linje)
- Remodellering af lårbenshoved

Hvert af de anatomiske træk bliver tildelt en numerisk score fra 0 til 6, bortset fra den kaudale hofteskålskant, som tildeles en score fra 0 til 5. Dernæst beregnes en samlet score for hver hofte for sig, som vil ligge mellem 0 og 53, hvilket giver en samlet score på mellem 0 og 106 for begge hofter. Hofter med en perfekt score bliver tildelt værdien 0, jo højere score jo højere grad af HD (Dennis, 2012).

Tabel 2 HD bedømmelse ifølge BVA

Total Score	Bedømmelse
0-4	Perfekte eller tæt på perfekte hofter.
5-10	Et grænsetilfælde, hvor det er usandsynligt at forandringer vil forværres med alderen.
11-20	Milde forandringer, som kan forværres med alderen og i nogle tilfælde udvikles til slidgigt.
21-50	Moderat til markant HD, hvor der allerede ses tegn på tidlig slidgigt, eller svær HD før slidgigtsforandringer.
50-106	Svær til meget svær HD med sekundære slidgigtsforandringer.

2.1.3 Screeningsmetode ifølge OFA

OFA er det største og mest udbredte forbund i USA og Canada. Hundens hofter vurderes ud fra den konventionelle metode, som også bruges af FCI og BVA, med hunden liggende i ventro dorsal projektion under røntgenfotograferingen (fig. 1). Hunden skal være min. 24 måneder ved røntgenfotograferingen, og røntgenbillederne bliver vurderet ifølge syv subjektive kriterier fastsat af OFA. Hunden får tildelt en HD status, som er enten excellent, god, fair, grænsetilfælde, mild, moderat eller svær (OFA, 2014).

Tabel 3 HD vurdering iflg. OFA's anbefalinger

HD grad	Bedømmelse	Radiologiske tegn
Excellent	Normal	Denne klassificering tildeles hunde med bedre hoftekonformation i forhold til andre hunde af samme alder og race. Lårbenshovedet sidder dybt og stramt i en velformet hofteskål med minimal ledspalte. Hofteskålen dækker næsten fuldstændig lårbenshovedet.
God	Normal	Lidt mindre end overlegne, men et velformet kongruent hofteled ses. Lårbenshovedet passer godt ind i hofteskålen, og god dækning er til stede.
Fair	Normal	Tildeles hvor mindre uregelmæssigheder i hofteledet eksisterer. Hofteledet er bredere end en god hofte fænotype. Dette skyldes, at lårbenshovedet let glider ud af hofteskålen, som forårsager en mindre grad af inkongruens. Der kan også være lidt indad afvigelse i den vægtbærende overflade af hofteskålens kant, som får hofteskålen til at se en anelse affladet ud. Dette kan dog være et normalt fænomen hos nogle racer, såsom Shar pei, Chow chow, og puddel.
Grænsetilfælde		Der er ingen entydig enighed mellem radiologer til at placere hoften i en given kategori af normal eller dysplastisk. Der er som regel mere inkongruens tilstede, end i en fair bedømmelse, men der er ingen gigtforandringer tilstede, som ville forårsage at hofteledet blev diagnosticeret som dysplastisk. Der kan også være en forbenet projektion tilstede på nogle områder af hoften, der ikke præcist kan vurderes som værende en unormal gigtforandring eller som en normal anatomisk variant for den enkelte hund. For at øge sikkerheden af en korrekt diagnose, anbefales en omfotografering (normalt efter 6 måneder). Dette gør det muligt for radiologen at sammenligne det oprindelige billede med det seneste billede og vurdere de fremadskridende gigtforandringer, som kunne forventes, hvis hunden var virkelig dysplastisk. De fleste hunde med denne grad (over 50%) viser ingen ændring i hoftekonformation over tid og får en normal bedømmelse; som regel med graden Fair.
Mild	Dysplastisk	Der er en betydelig subluksation tilstede, hvor lårbenshovedet er delvist ude af ledskålen, hvilket forårsager en inkongruent, øget ledspalte. Hofteskålen er delvist affladet og dækker kun delvist lårbenshovedet. Der er normalt ingen gigtforandringer tilstede med denne klassifikation, og hvis hunden er ung (24 til 30 måneder gammel), er det muligt at indsende et nyt røntgenbillede, når hunden er ældre, så den kan revurderes. De fleste hunde forbliver dysplastiske og viser progression af sygdommen med tidlige gigtforandringer. Da HD er en kronisk, fremadskridende sygdom, vil HD diagnosen blive mere nøjagtig, jo ældre hunden er (eller fravær af HD).

Moderat	Dysplastisk	Der er en betydelig sublaksation tilstede, hvor lårbenshovedet kun lige akkurat sidder i en affladet hofteskål, hvilket forårsager inkongruens af leddet. Der er sekundære gigtforandringer som regel langs lårbenshals og -hoved, ændringer på hofteskålens kant og forskellige grader af forandringer i knoglemønsteret. Er gigt først observeret, vil der ske en fortsat progression af gigten over tid.
Svær	Dysplastisk	Tildeles hvor radiografiske tegn på markant dysplasi eksisterer. Der er en betydelig sublaksation tilstede, hvor lårbenshovedet er helt eller delvist ude af hofteskålen. Ligesom moderat HD, er der store mængder af sekundære gigtforandringer langs lårbenshals og -hoved, ændringer på hofteskålens kant og store mængder af unormale forandringer i knoglemønsteret.

2.1.4 Screeningsmetode ifølge PennHIP

PennHIP er den nyeste udviklede screeningsmetode, som blev introduceret i 1994. PennHIP metoden benyttes primært i USA, men også af nogle dyrlæger udenfor USA. Det kræver en særlig certificering at tage billederne, som bliver sendt til USA for bedømmelse. Der findes dyrlæger i Danmark med denne certificering; men DKK registrerer ikke disse resultater. Ifølge PennHIP skal hunden være min. fire måneder gammel ved screening, men seks måneder anbefales for et mere sikkert resultat. Modsat de tre førstnævnte metoder fokuserer PennHIP metoden primært på passiv hofteløshed. Ifølge PennHIP metoden evalueres tre separate røntgenbilleder. Et røntgenbillede med hunden liggende i ventro dorsal projektion (fig. 1), samme position som benyttes til at vurdere HD status ifølge FCI, BVA og OFA. Dette billede benyttes udelukkende til at undersøge om der ses tegn på slidgigt. Derudover vurderes et røntgenbillede, hvor den proksimale del af lårbensknoglen presses op i hofteskålen. Ud fra dette billede bestemmes et kompressions indeks (CI), som er et mål for hvor godt hofteskål og lårbenshoved passer sammen. Det sidste billede er et distraktionsbillede, hvor der benyttes en tilpasset distraktor (fig. 2), som placeres mellem begge bækkenknogler, hvilket tillader en lateral adskillelse af lårbenshovedet fra hofteskålen. Ud fra dette røntgenbillede beregnes et distraktions indeks (DI), som kvantitativt beskriver løsheden i hoftelæddet. DI rangerer fra 0 til 1, hvor 0 betegner en stor kongruens mellem lårbensknogle og hofteskål, altså et stramt hoftelæddet, og 1 repræsenterer et meget løst hoftelæddet (Verhoeven, *et al.*, 2012). DI er et udtryk for, hvor mange procent lårbenshovedet er placeret udenfor hoftelæddet. Et DI = 0,58 betyder f.eks. at lårbenshovedet kommer 58% ud af leddet. DI hentyder ikke til en bestået/ikke bestået score. Der synes dog at være et skæringspunkt ved DI < 0,30, hvor det er meget usandsynligt at hunden vil udvikle slidgigt. Hunde med DI \geq 0,70 har stor risiko for at udvikle sygdommen. Risikoen for at udvikle slidgigt senere i livet stiger med stigende DI. Over 50% af hundene med DI mellem 0,3 og 0,7 udvikler slidgigt, men der er fortsat usikkerheder afhængig af specifikke raceegenskaber (Verhoeven, *et al.*, 2012).



Figur 2 - PennHIP position med distraktor (Verhoeven *et al.*, 2012)

2.1.5 Sammenligning af screeningsmetoderne

Alle screeningsmetoderne er baseret på en subjektiv ekspertvurdering af røntgenbilleder af den enkelte hund. OFA systemet er baseret på syv forskellige kvalitative kategorier, som tildeles iflg. en beskrivelse. FCI systemet tildeler hundene en af fem forskellige kvalitative kategorier (A-E), baseret på en beskrivelse fra FCI. BVA's system er baseret på ni forskellige egenskaber, som hver tildeles en numerisk værdi iflg. en beskrivelse. Begge hofter indgår i vurderingen, og hunden tildeles til sidst en samlet kvantitativ score. PennHIP systemet er baseret på et kvantitativt distractionsindeks (DI), som objektivt måler løsheden i leddet, hvor de tre øvrige nævnte metoder er en subjektiv vurdering, bortset fra Norbergs vinkel (fig. 3), som indgår i den subjektive vurdering ifa. et objektivt mål hos FCI og BVA.



Figur 3 Norbergs vinkel (Verhoeven, *et al.*, 2012)

Tabel 4 En tilnærmet sammenligning mellem registreringsmetoder

	FCI	BVA	OFA	PennHIP*
Ingen tegn på dysplasi	A	0-4 (ikke>3/hofte)	Excellent God	DI < 0,30
Næsten normale hofter	B	5-10 (ikke>6/hofte)	Fair Grænsetilfælde	
Mild dysplastisk	C	11-20	Mild	DI 0,30 – 0,70
Moderat dysplastisk	D	21-50	Moderat	
Svær dysplastisk	E	51-106	Svær	DI > 0,70

* PennHIP's DI er en kontinuert skala, hvor højere DI indikerer større risiko for udvikling af slidgigt. Tallene indsat i tabellen er nogle observerede tendenser, og tjener her kun som sammenligning med øvrige metoder.

2.2 Nuværende avlsværdiurdering i Danmark

For at få sin hund avlsgodkendt (gælder for de racer, der har en avlsrestriktion for HD) skal ejeren købe en HD-rekvisition i DKK's database, Hundeweb. Denne rekvisition medbringes til dyrlægen, som foretager en røntgenfotografering af hunden i ventro dorsal position (fig. 1) samt registrerer hundens ID-nr. på røntgenfotoet. Dyrlægen sender herefter røntgenbilledet direkte til Veterinær Billeddiagnostik ved KU/SUND, der bedømmer røntgenbilleder for alle racer, og efterfølgende registrerer resultatet på Hundeweb, samt giver ejer og dyrlæge besked om den tildelte status. Denne procedure er indført for at sikre, at alle HD-fotograferede hunde får deres HD-status registreret og offentliggjort, idet der tidligere var en tendens til, at kun de hunde med de bedste resultater fik deres status registreret, hvilket forringer avlsværdiurderingen.

Der benyttes i avlsværdiurderingen en samlet HD vurdering for begge hofter, som bliver til på baggrund af røntgenbillederne (se afs. 2.1 for nærmere beskrivelse). I den samlede score tildeles hunden værdien af den dårligste hoft. Disse kategoriske scorer (A-E), bliver transformeret til en numerisk værdi, hvor A=1, B=2, C=3, D=4 og E=5, for at de kan benyttes til estimering af avlsværdital (Proschowsky 2014, Personlig kommunikation).

Videncenter for Landbrug estimerer i dag avlsværdital for DKK for de 19 racer med flest årlige HD fotos. Avlsværditalene bliver estimeret vha. DMU software og den statistiske metode er BLUP (Best Linear Unbiased Prediction), Animal Model (NKU, 2013). Modellen for HD inkluderer køn, alder ved screening, årstal for screening som systematiske effekter og kuld som en tilfældig effekt. Derudover indgår også effekt af dyr og residual i modellen. Danmark accepterer desuden HD-resultater fra andre lande, og det registreres om HD resultatet er udenlandsk eller dansk, for at muliggøre en korrigerende af avlsværdiestimeringen. De udenlandske bedømmelser er af praktiske årsager placeret i en separat gruppe for bedømmelsesår, hvilket i praksis svarer til at indføre en selvstændig effekt af udenlandsk bedømmelse i modellen. Det skal dog bemærkes, at de udenlandske hunde ikke korrigeres yderligere for hverken alder eller år og i praksis heller ikke for kuld, da de altid angives i kuld med én hvalp (Byskov 2014, Personlig kommunikation). I beregningerne for avlsværdital benyttes en heritabilitet på 0,25 for alle racer. Avlsværditalene bliver opdateret hver måned, og offentliggøres på Hundeweb sammen med sikkerhed på estimatet (Proschowsky 2014, Personlig kommunikation).

3 Resultater

3.1 Metaanalyse af litteraturstudie af heritabilitet for HD

I dette litteraturstudie er forskellige heritabiliteter i forskellige studier blevet analyseret.

I tabel 5 ses en oversigt over alle heritabiliteter fundet i litteraturen for HD. Der er i oversigten kun medtaget heritabiliteter med $SE \leq 0,05$. Hvor flere resultater fra samme studie forekom og havde $SE \leq 0,05$, er kun forældre-afkom regression medtaget (dvs. far-afkom og mor-afkom regression er udeladt i disse tilfælde). Screeningsmetode er den protokol, hvorefter hundens HD-status er blevet bedømt (jævnfør afs. 2.1). Beregningsmodel er den statistiske model, der er blevet benyttet til at estimere heritabiliteten.

Der blev fundet heritabilitetsestimater svingende fra 0,1 for en Labrador retriever til 0,58 for en Rottweiler (tabel 5). Indenfor samme race svingede estimerne fra $h^2 = 0,10$ til $h^2 = 0,35$ for en Labrador retriever, som var den race med det største spænd i heritabilitetsestimaterne. Schæferhunden var den race med det mindste spænd i estimerne og her sås heritabiliteter fra $h^2 = 0,26$ til $h^2 = 0,35$.

For at teste om nogle af parametrene – race, metode og model havde betydning for de beregnede heritabiliteter, er der kørt en vægtet variansanalyse i R. Alle typer af REML modeller (REML, ASREML, REML LAM, TH-REML) er blevet puljet sammen i en model kaldet REML under kørslen i R. Af ovennævnte parametre viste kun screeningsmetoden at have signifikant betydning for h^2 . Screeningsmetoder iht. FCI's og OFA's protokoller medvirkede til hhv. 9% og 14% lavere heritabilitetsestimater ift. BVA's protokol. Begge resultater var signifikante med p-værdier på hhv. $P < 0,004$ og $P < 0,0004$.

Tabel 5 Heritabilitetsestimater (h^2) og deres standard afvigelser (SE) for HD i forskellige racer

Hunderace	Screen. Metode	Antal Hunde	$h^2 \pm SE$	Beregningsmodel	Reference
Akita	BVA	1750	$0,39 \pm 0,05$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Bearded Collie	BVA	2187	$0,46 \pm 0,05$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Berner Sennen	FCI	783	$0,20 \pm 0,05$	RgA forældre-afkom	Lingaas&Heim 1987
Berner Sennen	OFA	2941	$0,30 \pm 0,04$	RgA forældre-afkom	(Reed, <i>et al.</i> , 2000)
Berner Sennen	FCI	5534	$0,26 \pm 0,02$	REML - LAM	(Hartmann, <i>et al.</i> , 2010)
Berner Sennen	BVA	3372	$0,36 \pm 0,04$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Border Collie	BVA	4941	$0,44 \pm 0,03$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Engelsk Setter	OFA	1090	$0,17 \pm 0,05$	RgA forældre-afkom	(Reed, <i>et al.</i> , 2000)
Engelsk Setter	BVA	2133	$0,35 \pm 0,05$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Flatcoated Retriever	BVA	4377	$0,28 \pm 0,03$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Golden Retriever	FCI	2809	$0,31 \pm 0,05$	RgA forældre-afkom	(Lingaas&Heim, 1987)
Golden Retriever	FCI	7583	$0,17 \pm 0,03$	H III PHS	(Lingaas & Klemetsdal, 1990)
Golden Retriever	FCI	2350	$0,18 \pm 0,04$	ASREML	(Lavrijsen, <i>et al.</i> , 2014)
Golden Retriever	BVA	22205	$0,40 \pm 0,02$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Labrador Retriever	BVA	13382	$0,34 \pm 0,02$	RgA forældre-afkom	(Wood, <i>et al.</i> , 2002)
Labrador Retriever	OFA	154352	$0,21 \pm 0,01$	REML	(Hou, <i>et al.</i> , 2010)
Labrador Retriever	BVA	25243	$0,35 \pm 0,02$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2010)
Labrador Retriever	BVA	38453	$0,33 \pm 0,01$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Labrador Retriever	FCI	3687	$0,10 \pm 0,03$	ASREML	(Lavrijsen, <i>et al.</i> , 2014)
Newfoundländer	BVA	3317	$0,46 \pm 0,04$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
R. Ridgeback	BVA	1901	$0,33 \pm 0,05$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Rottweiler	FCI	2764	$0,58 \pm 0,04$	REML LAM	(Mäki, <i>et al.</i> 2000)
Rottweiler	BVA	7001	$0,39 \pm 0,03$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Schæferhund	FCI	5519	$0,26 \pm 0,04$	RgA forældre-afkom	(Lingaas&Heim 1987)
Schæferhund	FCI	7356	$0,30 \pm 0,02$	TH-REML – like FS	(Distl, <i>et al.</i> 1991)
Schæferhund	FCI	10335	$0,35 \pm 0,03$	REML LAM	(Leppänen <i>et al.</i> 2000)
Schæferhund	FCI	21371	$0,26 \pm 0,03$	GS LAM	(Hamann, <i>et al.</i> , 2003)
Schæferhund	BVA	13124	$0,30 \pm 0,02$	REML	(Wilson, <i>et al.</i> , 2012)
Schæferhund	BVA	23765	$0,35 \pm 0,02$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Shar-Pei	OFA	1070	$0,31 \pm 0,05$	RgA forældre-afkom	(Reed, <i>et al.</i> 2000)
Siberian Husky	BVA	2721	$0,48 \pm 0,04$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)
Tibetansk Terrier	BVA	2003	$0,34 \pm 0,05$	ASREML	(Lewis, <i>et al.</i> , 2013)

GS = Gibbs sampling, H III = Henderson's metode nr. 3, REML = Restricted maximum likelihood, RgA = regressions analyse, LAM = Lineær Animal Model, FS = helsøskende, PHS= paternelle halvsøskende. BVA= British Veterinary Association, FCI = Federation Cynologique Internationale, OFA = Orthopedic Foundation for Animals

3.2 Resultater af egne dataanalyser

Af tabel 6 fremgår antallet af hunde frasorteret dubletter samt fordelingen på de forskellige racer. Desuden fremgår den procentvise fordeling af HD status pr. race.

Tabel 6 – Antal hunde pr. race (n) og fordeling af hunde pr. HD status for de forskellige racer

Race	n	Procent hunde pr. HD status				
		A	B	C	D	E
Berner sennen	1879	46,4	25,8	14,4	8,4	5,1
Border collie	1273	57,3	26,1	8,6	6,2	1,8
Golden retriever	3298	49,1	29,4	12,6	6,4	2,5
Labrador retriever	7217	67,4	17,5	6,5	5,2	3,3
Rottweiler	1814	50,1	23,4	11,9	9,9	4,7
Ruhåret hønsehund	2301	60,8	24,5	8,5	5,5	0,8
Schæferhund	7596	40,7	31,4	14,8	9,6	3,5

Labrador retriever er den race med den højeste andel (67,4%) af den bedste score (A), hvilket er signifikant forskelligt fra Schæferhunden, som med 40,7% har den laveste andel A-scorer (tabel 6). Vurderes A og B scorer imidlertid under ét, begge scorer er acceptable at avle på iflg. DKK's standard anbefalinger, ses en mindre forskel mellem racerne svingende fra 72,1% for Schæferhunden til 85,3% for den Ruhårede hønsehund, dog stadig signifikant forskellig. I den modsatte ende af tabellen ses de to tungeste racer Berner sennen og Rottweilern med de højeste andele E-scorer på hhv. 5,1% og 4,7%. Slås status D og E sammen, som der iflg. DKK's anbefalinger ikke bør avles på, ses fortsat Berner sennen og Rottweilern med de største andele på hhv. 13,5% og 14,6%, men også Schæferhunden har en forholdsvis stor samlet andel D og E hunde på 13,1%. De fire øvrige racer ligger noget lavere i andel af D og E hunde svingende fra 6,3% til 8,9%. Der blev fundet signifikans for afhængighed mellem racer og den tildelte samlede hoftestatus, hvilket betyder at procenten af de tildelte HD status pr. race var signifikant forskellige fra hinanden.

I tabel 7 ses frekvenser for, hvor ofte der er observeret forskellig status på henholdsvis højre og venstre hofte, samt hvor hyppigt hhv. højre og venstre hofte har den bedste HD status. Derudover ses frekvensen af, hvor ofte der er observeret én grads samt flere graders forskel mellem hofterne. Der forekommer forskellig hoftestatus i 21% til 35% af tilfældene, hvor Labrador retrieveren har den laveste frekvens og Schæferhunden den højeste. Der blev fundet en meget signifikant ($P < 10^{-84}$) forskel i hyppighedsfrekvenserne racerne imellem, af hvor ofte forskellig hoftestatus forekommer.

For Berner sennen og Labrador retrieveren ses stort set ingen forskel mellem højre og venstre hofte (0,006 hvilket ikke fremgår af tabel 7 pga. afrunding), hvor der for de øvrige racer er observeret større forskelle med differencer svingende fra 0,05 til 0,07 mellem højre og venstre hofte. Forskellen på højre og venstre hofte er signifikant for Border collie, Golden retriever, Rottweiler, Ruhåret hønsehund og Schæferhund, hvor Schæferhunden har det mest signifikante resultat. Venstre hofte er den bedste for alle syv racer. Der er således ikke signifikant forskel mellem racerne

mht. til hvilken hofte, der hyppigst er bedst. For Berner sennen og Labrador retrieveren er forskellene mellem højre og venstre hofte dog ikke signifikante.

Når forskellig hoftestatus forekommer, er det langt hyppigst én grads forskel fremfor flere graders forskel. Én grads forskel forekom i 16% til 29% af tilfældene for de forskellige racer, hvorimod flere graders forskel kun forekommer i 4% til 8% af tilfældene.

Tabel 7 Frekvenser af hvor hyppigt forskellig hoftestatus forekommer, højre hhv. venstre hofte bedst og tilhørende P-værdi samt én eller flere graders forskel på hofterne

Racer\Frekvens	Forskellig hoftestatus	Højre bedst	Venstre bedst	P-værdi*	En grads forskel	flere graders forskel
Berner sennen	0,34	0,17	0,17	0,69	0,26	0,08
Border collie	0,26	0,10	0,16	$<10^{-4}$	0,22	0,04
Golden retriever	0,31	0,13	0,18	$<10^{-8}$	0,27	0,04
Labrador retriever	0,21	0,10	0,11	0,31	0,16	0,05
Rottweiler	0,32	0,13	0,19	$<10^{-3}$	0,24	0,08
Ruhåret hønsehund	0,24	0,09	0,15	$<10^{-7}$	0,20	0,04
Schæferhund	0,35	0,14	0,21	$<10^{-15}$	0,29	0,06

*P-værdi angiver signifikansniveau på forskel mellem højre og venstre hofte pr. race.

4 Diskussion

4.1 Litteraturstudie af heritabilitet for HD

Heritabilitet er et populationsmål, og derfor er en vis variation mellem populationer forventeligt. Forskelle mellem heritabilitetsestimater for en egenskab kan skyldes forskelle i populationernes additive genetiske varians, forskelle i populationernes fænotypiske varians såsom miljøforskelle eller bias og tilfældig støj som påvirker estimaterne. Det er yderst vanskeligt at udpege én enkelt årsag til den store forskel i heritabiliteterne i de forskellige studier, og sandheden er sandsynligvis en kombination af flere forskellige årsager. I dette afsnit vil blive gennemgået forskellige årsager, der påvirker heritabilitetsestimaterne.

4.1.1 Forskelle i populationernes additive genetiske varians

De fleste populationer indeholder forskellig grad af indavl. Indavl nedsætter heterozygositeten og medfører nedgang i den genetiske varians. Jo mere indavl, der er i en population, jo lavere vil heritabiliteten typisk være pga. mindre genetisk variation. Ved sammenligning mellem to populationer vil den population med den laveste indavl typisk have den højeste heritabilitet, når miljøpåvirkningen er ens i de to populationer, og det er nøjagtig samme egenskaber, der bliver estimeret heritabilitet for. Det er imidlertid sjældent, at to populationer har nøjagtig ens miljøbetingelser. Hvis variationen af miljøeffekt bliver indregnet i h^2 estimeringen, vil det yderligere kunne bringe estimeringen for de to populationer tættere på eller længere fra hinanden, afhængig af i hvilken retning miljøeffekten trækker (Mackenzie, 1985).

Forskelle mellem og indenfor racer

Der synes at være stor forskel på heritabiliteten racerne imellem. I et studie af Janutta & Distl (2006) sås heritabiliteter svingende fra $h^2 = 0,05$ for en Newfoundländer til $h^2 = 0,93$ for en Flatcoated retriever, men også indenfor samme race sås store udsving. Hos Schæferhunden, observeredes en forskel i h^2 svingende fra 0,11 til 0,6. Schæferhunden er en af de mest undersøgte racer mht. HD, formentlig fordi det er en populær race i mange lande, og det dermed er muligt at indhente data af et vist omfang. Derudover er Schæferhunden en af de racer, som har haft, og i noget omfang stadig har, store helbredsmæssige problemer pga. HD samt har været underlagt avlsrestriktioner i flest år. Ifølge dette projekts metaanalyse ses en forskel i heritabilitetsestimater fra $h^2 = 0,1$ for en Labrador retriever til $h^2 = 0,58$ for en Rottweiler (tabel 5). Labrador retrieveren er den race med den største forskel i heritabilitetsestimaterne med $h^2 = 0,1$ til $h^2 = 0,35$ indenfor racen. Den race med den mindste forskel i h^2 er Schæferhunden, som har et spænd i estimaterne fra $h^2 = 0,26$ til $h^2 = 0,35$. Dermed ses samme tendens i dette studie, som i studiet af Janutta & Distl (2006), at der er en større forskel mellem racer end indenfor samme race. Der var dog ikke signifikans for racernes betydning for heritabilitetsestimaterne i dette projekts variansanalyse, derimod var bedømmelsesmetoderne signifikante. Det er dog sandsynligt, at der i bedømmelsesmetoden er indeholdt noget populationsvariation, herunder både additiv genetisk variation og miljøpåvirkning, idet de tre bedømmelsesmetoder BVA, FCI og OFA foretages i forskellige geografiske områder. Dette underbygges yderligere af at Labrador retrieveren, som viste den største forskel i heritabilitetsestimaterne indenfor racen (tabel 5) er blevet bedømt iflg. alle tre metoder, hvorimod

Schæferhunden, som havde den laveste forskel, kun er blevet bedømt iflg. to forskellige protokoller. Ifølge variationsanalysen observeredes størst forskel mellem BVA-metoden og OFA-metoden dernæst mellem BVA og FCI. Storbritannien har fra 1897 til 2012 (BBC, 2011) haft strenge importregler, hvor hunde skal være i karantæne i 6 måneder, inden de bliver lukket ind i landet. Dette kan have medvirket til forskelle i den additive genetiske varians mellem forskellige populationer særligt mellem Storbritannien og de øvrige lande, idet de strikse importregler har begrænset importen af hunde til Storbritannien fra andre lande. Forskelle i heritabilitetsestimater fra forskellige studier kan dermed skyldes sande forskelle i den additive genetiske variation, idet founder effekt, avlsstrategier, graden af indavl og populationsudvikling, ikke er ens for alle populationer.

4.1.2 Forskelle i populationernes fænotypiske varians

Alder

(Mäki, *et al.*, 2000) fandt, at effekten af alder for om HD blev udtrykt ved screening var yderst signifikant. Unge hunde havde de bedste hofter, og jo ældre hundene var ved screening jo værre var deres hofter. Denne tendens er logisk, idet ældre hunde typisk har nogen grad af gigt i deres hofter, uden at de behøver at være dysplastiske, men blot er et udtryk for almindelig slidtage. Samme tendens er fundet i andre studier (Jessen & Spurrell, ; Distl, *et al.*, 1991; Swenson, *et al.*, 1997). Jessen & Spurrell's (1972) studie viste yderligere, at efter 2-års alderen blev meget få (~5%) Vizslas og Schæferhunde diagnosticeret med HD, hvorfor 2 år er blevet valgt som min. alder ved screening af OFA. BVA og FCI har et krav om min. 1 år ved screening (dog 18 måneder for gigantracere hos FCI), hvilket iflg. Jessen & Spurrell's (1972) studie kan medføre ca. 30% falske-negative diagnoser. Grundet denne alderseffekt bør alle hunde screenes omkring samme alder, alternativt bør avlsværditallene korrigeres for alderseffekten (Mäki, *et al.*, 2000). Dette projekts metaanalyse viste, at OFA metoden medvirkede til lavere heritabilitetsestimater end de øvrige metoder. Den højere screeningsalder hos OFA kunne være en medvirkende årsag hertil, idet OFA-metoden således kunne være mere miljøpåvirket end BVA og FCI.

Fysisk aktivitet

Et studie af Krontveit *et al.* (2012) viste, at der var en signifikant forøget risiko for HD, hvis hvalpe ≤ 3 måneder dagligt gik på trapper. Moderat fysisk aktivitet i hundens 3 første levemåneder, såsom at løbe frit i parklignende terræn reducerede derimod risikoen for at udvikle HD signifikant. Et tidligere studie (Sallander, *et al.*, 2006) af Labrador retrievere indikerede imidlertid, at jævnlig motion i høj fart i form af at løbe efter en bold eller pind øgede risikoen for at udvikle HD. Den beskyttende effekt mod HD, som hvalpe ≤ 3 måneder opnåede, når de blev udsat for moderat motion uden snor, kunne iflg. Krontveit *et al.* (2012) indikere, at disse hvalpe udviklede øget bækkemusculatur, hvilket øger sandsynligheden for udvikling af normale hofter. Det kunne således tyde på en hårdfin grænse mellem tilpas motion, som øger muskulaturen, og dermed forebygger risiko for udvikling af HD, og for voldsom motion som belaster leddene, hvilket forøger risikoen for udvikling af HD.

Diæt og vægt

Flere studier (Riser, *et al.*, 1964; Kealy, *et al.*, 1992) har vist, at der er en korrelation mellem tidlig, hurtig vækst og frekvensen samt graden af HD. I disse studier blev det påvist, at hunde som blev fodret ad libitum, havde en højere risiko for HD end hunde, som blev fodret restriktivt. Dette blev der imidlertid ikke fundet evidens for i et studie af Krontveit *et al.* (2010). Populationen i sidstnævnte studie bestod af hunde, hvor HD frekvensen var lav pga. norske avlsrestriktioner. Mange af de tidligere studier ligger 20-50 år tilbage, hvor fodringen af hunde var anderledes. I dag bliver hvalpe og unghunde af store racer fodret med et foder målrettet til store og hurtigvoksende hunde med henblik på at regulere væksten, og dermed reducere risikoen for knoglelidelser. Bedre fodring og en sundere population kan have været en medvirkende årsag til det modsatte resultat i studiet af Krontveit *et al.* (2010).

Et studie af Smith *et al.* (2010) viste, at diæten havde en indvirkning på, om sublaksation iflg. OFA blev udtrykt ved screeningen i 2-års alderen, idet kun 25% af de hunde, som havde fulgt en restriktiv diæt havde sublaksation, hvorimod 63% af kontrolgruppen med normal diæt havde sublaksation. Ved histologisk evaluering post mortem, sås imidlertid ingen forskel mellem de to grupper i frekvens og sværhedsgrad af slidgigt. Dette viser iflg. Smith *et al.* (2010) at miljømæssige faktorer, såsom restriktiv diæt og dermed mindre vægt har en yderst positiv effekt på det fænotypiske røntgenbillede af hofterne. Alle restriktivt fodrede hunde vejede fra et års alderen gennemsnitligt 25% mindre end hundene i kontrolgruppen. Det er ikke ønskeligt, at miljøfaktorer har så grundlæggende indflydelse på ellers genetisk sammenlignelige, parrede kuldsøskende ifm. avlsværdiurderingen. Derved risikerer hunde, som er bærere af HD-disponerende gener at blive avlsgodkendt, fordi ikke-genetiske faktorer slører testen. En bedre fænotypisk test ville være en med stærk korrelation med HD disponerende gener, som ikke var påvirket af miljømæssige faktorer. Smith *et al.* (2010) fandt, at PennHIP's distraaktionsindeks (DI) ikke blev påvirket af miljømæssige faktorer, idet der ikke var signifikant forskel på hofteløsheden målt iflg. DI, om hundene tilhørte gruppen, som blev restriktivt fodret eller normalt fodret (kontrolgruppen). Det kan imidlertid være svært at påvise, om denne slidgigt påvist post mortem, skyldes HD og arv eller miljø og slidtage gennem et langt liv. Det ville ligeledes være interessant at vide i hvor høj grad, der er en sammenhæng mellem de radiologiske og histologiske prøver og hundens reelle sygdomsbillede. Det er også vigtigt at bemærke at de hunde, som blev restriktivt fodret gennemsnitligt blev 2 år ældre end de hunde, som fik normal diæt. Det betyder at de histologiske prøver, taget på gruppen af restriktivt fodrede hunde, i gennemsnit blev taget 2 år senere end på kontrolgruppen. Da slidgigt udvikles over tid, kunne den længere levealder være en medvirkende årsag til, at disse hunde ligeledes havde slidgigtsforandringer. Dog kan man argumentere for, at kontrolgruppen belastede deres led mere i den relativt kortere tid de levede, idet de gennemsnitligt vejede 25% mere end gruppen med restriktivt fodrede hunde.

4.1.3 Bias og tilfældig støj

Forskel i definition og registrering af HD

En mulig årsag til de forskellige heritabiliteter er, at der er forskellige måder at definere og registrere egenskaben på i forskellige organisationer og lande. FCI, BVA og OFA vurderer HD subjektivt ud fra et røntgenbillede af hundens hofter (se afs. 2.1 for nærmere beskrivelse). Umiddelbart skulle det formodes, at ensartede billeder ville give ensartede resultater; men røntgenbillederne evalueres efter forskellige metoder samt tildeles forskellige typer karakterer. Der kan således være forskelle i heritabiliteten i studier fra forskellige lande, alene på baggrund af, at de benytter forskellige systemer til at evaluere egenskaben for HD. Dette underbygges af dette projekts metaanalyse, idet der blevet fundet signifikans for, at evalueringsmetoden havde betydning for heritabilitetsestimatet.

Selv mellem to lande, som begge benytter FCI's evalueringsmetoder, vil der kunne opstå forskelle, idet det er op til det enkelte medlemsland at tolke FCI's regler og retningslinjer. En belgisk undersøgelse (Coopman, *et al.*, 2007) har vist, at selv inden for samme land, kan der opstå uenighed om tolkningen af FCI reglerne. I nogle lande er det desuden forskellige observatører, der bedømmer forskellige racer, hvilket yderligere kan medvirke til en forskel i bedømmelsen racerne imellem. Mäki *et al.* (2000) fandt ligeledes signifikant forskel mellem observatørers HD-scoring i en population af finske Rottweilere. Krontveit *et al.* (2012) forsøgte i sit studie at eliminere bias af forskellige observatører, ved at bruge én observatør til hovedparten af HD-evalueringerne. Det er altså en velkendt problematik, at observatører kan medvirke til bias. For at opnå større ensartethed i bedømmelserne observatørerne imellem, deltager DKK i et samarbejde med de øvrige nordiske kennelklubber i en sammenslutning kaldet NKU (Nordisk Kennel Union). Hvert land udvælger regelmæssigt et antal røntgenbilleder, som sendes til bedømmelse i de øvrige NKU-lande. De enkelte bedømmere kender ikke, de andre bedømmers scoring af billederne. Gruppen under NKU, som specifikt tager sig af røntgenbedømmelser, mødes jævnligt og diskuterer de bedømmelser, der har været uenighed om (Proschowsky 2014, personlig kommunikation). En h^2 estimering kan ikke blive mere præcis end de data, som leveres til beregningen, tillader, derfor vil en mere objektiv og kvantitativ bedømmelse kunne bidrage til større ensartethed, og dermed vil man formentlig kunne opnå mindre udsving i heritabiliteter. Coopman *et al.*'s (2007) studie viste, at den egenskab, som havde den største overensstemmelse mellem observatørerne var Norbergs vinkel, som er den eneste objektivt og kvantitativt målbare del af FCI's bedømmelsessystem.

En ting er, med hvor stor enighed og præcision, en HD score bliver tildelt i de forskellige systemer. En anden ting er korrelationen mellem den tildelte HD-score og hundens senere sygdomsudvikling. Et studie af Smith *et al.* (2010) viste, at alle de hunde, der ved screening i 2-års alderen, havde sublaksation iflg. subjektive kriterier sat af OFA, udviklede slidgigt (OA) senere i livet, hvilket betyder at der ingen falske-positive diagnoser var i 2-års alderen. Dette bekræfter, at sublaksation er en god prædikativ indikator for senere udvikling af OA. Smith *et al.* (2010) argumenterer imidlertid for, at PennHIP metoden er bedre end OFA metoden, da det i denne undersøgelse blev påvist, at OFA metoden resulterede i et betydeligt antal falske-negative diagnoser. Ud af 29 hunde, som ikke

viste tegn på at være disponeret for HD i 2-års alderen iflg. OFA kriterierne, viste 14 (48%) af hundene tegn på OA iflg. røntgenbilleder taget ved slutningen af livet. PennHIP bedømte alle 48 hunde i denne kohorteundersøgelse af Labrador retrievere til at være i risiko for sygdomsudvikling. Dermed er det ikke muligt at drage konklusioner om sande-negative og falske-negative diagnoser. Ud af de 48 hunde viste 32 (67%) tegn på radiografisk slidgigt i slutningen af livet, hvilket betyder at PennHIP metoden producerer falske-positive tests (33%). En stor ulempe ved denne undersøgelse er, at ingen af de hunde, som indgik i undersøgelsen, fik tildelt status excellent eller $DI < 0,35$, hvilket betyder at det ikke er muligt at udtale sig om de sundeste hunde. Det kunne betyde, at hvis en sundere population blev undersøgt, kunne PennHIP metoden risikere, at demonstrere en endnu større andel falske-positive tests, end det er tilfældet i denne undersøgelse. Tidspunktet for, hvornår radiografisk OA opstod, var tæt korreleret med DI, hvor strammere hofter udviklede radiografisk OA senere. Hver gang DI steg med 0,1, steg risikoen for at udvikle OA i slutningen af livet 2,2 gange ($P < 0,001$). Der sås imidlertid også en sammenhæng mellem OFA's kvalitative bedømmelse, hvor slidgigtsforandringerne sås langt tidligere og i større grad hos de hunde, der var blevet bedømt til at have moderat til svær HD (median OA-fri interval = 1år), end hos dem, der havde fået en fair til god bedømmelse (median OA-fri interval = 12år) (Smith, *et al.*, 2010).

Forskel i beregningsmetoder

Janutta & Distl (2006) angav lav præcision i heritabilitetsberegningerne pga. små datasæt og de anvendte beregningsmetoder, som årsag til de store differencer. Det ligger udenfor dette bachelorprojekt, at komme i detaljer med de enkelte beregningsmetoder, men skal her blot konstatere, at REML metoden anses for mere pålidelig end regressionsmetoden, da REML metoden benytter alle tilgængelige slægtskaber i modsætning til simpel forældre-afkom regression (Leppanen, *et al.*, 2000; Janutta & Distl, 2006). For at opnå et så præcist heritabilitetsestimat som muligt anbefaler Janutta & Distl (2006), at der indgår min. 5.000 hunde i datasættet, at metoder som REML og MCMC benyttes fremfor regressionsanalyser og Henderson's metode III, samt at standardafvigelse (SE) ikke overstiger 0,05. Skulle alle tre parametre være opfyldt, ville det ikke være muligt at udtale sig om andre racer end Schäferhunden i Janutta & Distl's (2006) studie, desuden ville det være vanskeligt at opnå datasæt på min. 5.000 individer for rigtig mange racer og populationer. I Janutta & Distl's (2006) studie sås heritabiliteter svingende fra $h^2 = 0,05$ for en Newfoundland til $h^2 = 0,93$ for en Flatcoated retriever, men også indenfor samme race sås store udsving. Hos Schäferhunden, observeredes en forskel i h^2 svingende fra 0,11 til 0,6. I dette projekts metaanalyse (tabel 5), hvor der udelukkende var medtaget heritabilitetsestimater med $SE \leq 0,05$, sås heritabiliteterne svinge fra $h^2 = 0,10$ for en Labrador retriever til $h^2 = 0,58$ for en Rottweiler. Hos Schäferhunden, observeredes en forskel i h^2 svingende fra 0,26 til 0,35. ODDS Ratio på differencen mellem estimaterne i Janutta & Distl's (2006) studie og dette studies estimater lå på $OR = 1,8$ mellem racer og $OR = 5,4$ indenfor samme race (Schäferhund). Det betyder at udsvingene i heritabilitetsestimaterne i Janutta & Distl's (2006) studie er næsten dobbelt så store mellem racer som i dette studies metaanalyse og over 5 gange så store differencer indenfor samme race (Schäferhunden). Dette viser, at manglende præcision på h^2 estimaterne er en væsentlig medvirkende årsag til de store udsving i heritabiliteterne i de forskellige studier.

Der blev i dette studies metaanalyse ikke fundet, at beregningsmodellerne havde signifikans for heritabilitetsestimaterne. Dermed tyder det på, at SE på estimerne er vigtigere end beregningsmodellen, idet der i denne metaanalyse kun er medtaget h^2 -estimer med $SE \leq 0,05$, hvorimod alle heritabiliteter er medtaget i Janutta & Distl's studie (2006). Det er dog vigtigt at bemærke, at størstedelen af beregningsmodellerne i denne metaanalyse var REML beregninger. Dette skyldes dels, at trenden i de forskellige nyere studier går mod at benytte REML metoder fremfor simple regressions metoder dels, at der her kun var medtaget heritabilitetsestimater med $SE \leq 0,05$, og REML metoden producerer flere estimer med $SE \leq 0,05$ end de simple regressionsmetoder. Det betyder, at REML metoden kan være en skjult medvirkende årsag til den større præcision på heritabilitetsestimatet, selvom den ikke viste signifikans i metaanalysen. Derudover var der i metaanalysen kun medtaget forældre-afkom regression, hvor flere resultater fra samme studie forekom (dvs. far-afkom og mor-afkom regression blev udeladt i disse tilfælde). Flere studier (Lingaas & Heim, 1987; Distl, *et al.*, 1991; Reed, *et al.*, 2000) har vist væsentlig højere heritabilitetsestimater for mor-afkom regression ift. far-afkom regression. Det skyldes sandsynligvis, at mor-afkom regression er overestimeret pga. konfundering mellem miljø og slægtskab, hvilket yderligere kan have medvirket til de store udsving i heritabilitetsestimaterne.

4.1.4 Delkonklusion

Det er vanskeligt at sammenligne heritabiliteterne for HD i de forskellige studier, idet de er foretaget på forskellige populationer, med forskellige statistiske modeller, og der er forskellige måder at registrere egenskaben på. Som det ses af ovenstående er der mange parametre, der påvirker heritabilitetsestimaterne. Ifølge metaanalysen påvirkede de forskellige evalueringsmetoder heritabilitetsestimaterne signifikant; men også bias ifa. lav præcision på heritabilitetsestimaterne, forskellige beregningsmodeller samt forskellige observatørers evaluering påvirkede heritabiliteterne. Det er sandsynligt, at en reel additiv genetisk varians mellem populationerne ligeledes har påvirket heritabilitetsestimaterne, idet forskellig grad af indavl, forskellige avlsstrategier og andre populationsforskelle må forventes. Fænotypiske variationer ifa. miljøpåvirkninger, såsom alder ved screening, motion, diæt og vægt har også påvirket heritabilitetsestimaterne.

Subluksation iflg. OFA har vist sig som en god prædikativ indikator, for senere udvikling af slidgigt. Der er ligeledes fundet en korrelation mellem PennHIP's distractionsindeks (DI) og udvikling af slidgigt, hvor risikoen for HD steg 2,2 gange, hver gang DI steg med 0,1. Der er dog udfordringer ved begge metoder, idet OFA producerer falsk-negative resultater og PennHIP producerer falske-positive resultater.

4.2 Egne dataanalyser

Schæferhunden havde den laveste frekvens af A-status i samlet HD-score (41%) af de syv racer, som indgik i undersøgelsen (tabel 6). Dette var tilfældet på trods af, at Schæferhunden er den race, der har været pålagt avlsrestriktioner mod HD i flest år (siden 1970'erne). En medvirkende årsag til den lave frekvens af A-hofte kan være, at Schæferhunden havde betydelig større problemer med HD end de øvrige racer i 70'erne. En yderligere årsag kunne være en negativ korrelation mellem udseende og HD (samt andre sundhedsegenskaber) for nogle racer som f.eks. Schæferhunden, hvor en overdrevet skrånende bagpart bliver belønnet på show-udstillinger (Mäki, *et al.*, 2005). Der har dog for Schæferhundens vedkommende været flere år til at implementere et effektivt avlsprogram mod HD end for de øvrige racer i dette projekt, som først fik indført avlsrestriktioner mod HD mellem 1980 og 2009. Det kunne dermed tyde på, at avlsprogrammet ikke har været effektivt, og sandheden er sandsynligvis en kombination af de nævnte årsager. Den fænotypiske selektion i de tidlige år har ikke været effektiv pga., at der udelukkende blev benyttet egne præstationer til vurdering af avlsværdien. Dette er ikke effektivt, hvis heritabilitet for egenskaben er lav. DKK indførte estimerede avlsværdier for HD for mere end 10 år siden først efter en simpel model; men siden 2008 er en mere avanceret model – BLUP, Animal model (se afs. 2.2) blevet benyttet. Dette kan medvirke til en hurtigere genetisk fremgang, da avlsværdierne nu bliver beregnet på baggrund af både egne præstationer og informationer om slægtninge. Derved kan der opnås højere sikkerhed på estimatet selv for egenskaber med lav heritabilitet. Labrador retrieveren havde den højeste andel af hunde med A status (67%), hvilket var signifikant forskelligt fra Schæferhunden. Dette kan være et udtryk for, at Labrador retrieveren ikke har haft så store HD-problemer som Schæferhunden. En medvirkende årsag kan også skyldes, at avlsrestriktioner for Labrador retrieveren først blev indført i 2004, efter DKK var begyndt at estimere avlsværdier. Dermed kan avlsprogrammet have været mere effektivt fra start for Labrador retrieveren, end tilfældet var for de første 30 års avlsarbejde for Schæferhunden. En yderligere medvirkende årsag til den observerede forskel kunne være, at Labrador retrieveren har en mindre grad af eksteriøre egenskaber, som er negativt korreleret med HD ift. Schæferhunden. De tungeste racer, Berner sennen og Rottweileren, havde den største andel af D og E hofte på hhv. 14% og 15%. Flere studier (Riser, *et al.*, 1964; Madsen & Svalastoga 1989; Kealy *et al.*, 1992) har fundet en lignende positiv korrelation mellem større vægt og højere frekvens og sværere grad af HD. Krontveit *et al.* (2010) fandt imidlertid, at hurtigere vækst og højere vægt i tre måneders alderen resulterede i lavere frekvens af HD. Dog havde de tungeste racer også i dette studie den højeste prævalens af HD.

Der blev fundet signifikant forskel i HD status racerne imellem. Denne forskel kan udover de allerede nævnte årsager, også skyldes en forskel i den additive genetiske variation racerne imellem. Nogle racer har været udsat for mere indavl end andre, hvilket kan skyldes brug af få populære hanhunde tilbage i racens historie, men det kan også være et problem i antalsmæssigt små racer. Indavl kan medføre mindre genetisk variation. Mindre genetisk variation indenfor en race kan medføre, at den genetiske fremgang vil stagnere.

Der forekom hyppigst ens hoftestatus på højre og venstre hofte svingende fra 65% til 79% af tilfældene for de forskellige racer i dette projekt. Når der forekom en forskel mellem højre og venstre hofte, var venstre hofte hyppigst bedst for alle syv racer. Der blev fundet signifikant forskel på højre og venstre hofte for Border collie, Golden retriever, Rottweiler, Ruhåret hønsehund og Schæferhunden, hvorimod disse forskelle ikke var signifikante for Berner sennen og Labrador retrieveren. Resultatet af denne undersøgelse er i modstrid med en tidligere undersøgelse af (Chase, et al., 2004), hvor der konsekvent blev fundet større løshed i venstre end i højre hofte ($P < 10^{-12}$). Det er imidlertid ikke helt det samme, der testes i Chase *et al.*'s. (2004) undersøgelse, idet de tester løshed målt på baggrund af Norbergs vinkel (fig. 3), som kun er en del af den samlede HD-status, som undersøges i dette projekt. Det ville dog give mening, hvis resultaterne af de to undersøgelser pegede i samme retning, idet Norbergs vinkel er en af egenskaberne, som indgår i den samlede HD-score. Chase *et al.* (2004) benyttede Portugisiske vandhunde i deres undersøgelse. De modsatte resultater kan være et udtryk for raceforskelle. Dette kan imidlertid ikke testes, da Portugisiske vandhunde ikke er inkluderet i dette projekt. Chase *et al.* (2004) henviser imidlertid til upublicerede observationer, hvor samme tendens med større løshed i venstre end i højre hofte er fundet for Labrador retriever, Schæferhund, Engelsk setter, Siberian Husky og Minischнауzer, hvilket tyder på at det ikke er raceforskelle, der er årsag til de forskellige resultater i de to undersøgelser. En væsentlig årsag til de forskellige resultater i de to undersøgelser kunne være, at til trods for at Chase *et al.* (2004) fandt signifikant større løshed i venstre end i højre hofte med en gennemsnitlig Norberg vinkel på hhv. $105,32^\circ$ og $109,13^\circ$ (mindste vinkel=største løshed), så ville begge resultater medvirke til en A status i den samlede HD-vurdering. Det betyder, at så længe begge hofter måles til en Norberg vinkel $>105^\circ$, vil det ikke give udslag i forskellige hofter i den endelige status, idet alle disse hofter ville resultere i en A-status.

En naturlig forklaring på stor forskel mellem hoftestatus (f.eks. A og E) på højre og venstre hofte, kunne være et traume, som påkørsel eller lignende. Dette burde imidlertid ikke give anledning til, at venstre hofte hyppigere er bedre end højre, som blev observeret i dette projekt; men kan angive en årsag til at forskellige hofter forekommer. Dette understøttes af Chase *et al.* (2004), som konkluderede at asymmetrien mellem hofterne i den portugisiske vandhunde population ikke var arvelig, men sandsynligvis var et resultat af miljømæssige effekter. De havde dog svært ved at finde mulige miljømæssige årsager, der gav så signifikant asymmetri i en population, der blev holdt af mange forskellige ejere i forskellige miljøer. De angav dog forskellig spænding under udstrækningen af benene, når røntgenbilledet skulle tages (pga. teknikerens højrehåndet- versus venstrehåndethed), som en mulig bias. De angav ligeledes, at et systematisk genetisk grundlag såsom adfærd og fysiologi kunne forårsage denne asymmetri, hvor for eksempel højre- eller venstrefodethed hos hundene (lige såvel som flere mennesker er højre- end venstrehåndet) kan føre til øget stress på det ene led ift. det andet. Mange af de hunde, som er registreret som avlshunde i DKK's database, er udover at have opnået resultater på show-udstillinger også lydighedstrænet. Lydighedskonkurrencer hos DKK foregår med hunden på venstre side af fører, hvilket ligeledes kan føre til forskellig spænding og slid på de to hofter. Dog skal det tages med i betragtningen, at 65% til 79% af hundene, afhængig af race, havde ens hofter i denne undersøgelse til trods for, at de også

går lydighedskonkurrencer, evt. kan være højre-/venstrefodet eller være udsat for forskellig stræk under røntgenfoto.

4.2.1 Delkonklusion

Der blev i dette projekt fundet signifikante forskelle i hyppighedsfrekvenserne for HD status racerne imellem. Disse forskelle kan bl.a. skyldes forskelle i den genetiske variation mellem racerne, hvorved nogle racer vil have mulighed for at opnå hurtigere genetisk fremgang end andre. Parametre som vægt, avlsprogrammets effektivitet, og racens historiske belastningsgrad af HD kan også være medvirkende årsager til de forskellige frekvenser. Schæferhunden havde den laveste frekvens af hunde med A i HD status (41%), og Labrador retrieveren havde den højeste andel af hunde med A hofter (67%). De tunge racer, som Berner sennen og Rottweileren havde de højeste frekvenser af D og E hofter på hhv. 14% og 15%. Den højeste frekvens af HD-fri hunde (A+B) blev observeret hos Ruhåret hønsehund (85%), hvorimod Schæferhunden havde den højeste andel af dysplastiske (C+D+E) hunde (28%).

Der blev fundet forskel på højre og venstre hofte i 21% til 35% af tilfældene afhængig af race. Venstre hofte var hyppigst bedst hos alle syv racer (dog kun med signifikans for fem af racerne). Dette er i modstrid med evidens fra et studie af Chase *et al.* (2004), som fandt signifikant større løshed i venstre hofte end i højre hos en population af Portugisiske vandhunde. Disse forskelle kunne være et udtryk for raceforskelle; men skyldes sandsynligvis i højere grad, at alle Norbergs vinkler, som hundene blev testet på i Chase *et al.*'s (2004) undersøgelse, lå over 105°, hvilket ville have ført til en A status for alle hundene. Dermed ville disse forskelle ikke blive registreret i dette projekt, da der her blev set på forskelle mellem A, B, C, D og E hofter, og der tilsyneladende kun deltog hunde med A hofter i Chase *et al.*'s (2004) undersøgelse. Asymmetri mellem hofterne skyldtes iflg. Chase *et al.* (2004) ikke additive genetiske faktorer, men sandsynligvis miljømæssige effekter. Når der forekom forskellig status på hofterne, var forskellen hyppigst på én grad fremfor flere graders forskel. Én grads forskel forekom i 16% til 29% af tilfældene for de forskellige racer, hvorimod flere graders forskel kun forekom i 4% til 8% af tilfældene.

Udover de allerede nævnte årsager, kan det nuværende avlsvurderings system også have indflydelse på forskellen i hoftestatus mellem racerne. Hunde får efter det nuværende system tildelt en samlet status efter den dårligste hofte. Schæferhunden, som har den højeste andel af dysplastiske hunde, er ligeledes den race, som hyppigst har forskel mellem højre og venstre hofte. Det er således muligt, at Schæferhunden bliver bedømt hårdere, end øvrige racer. Ifølge Chase *et al.* (2004) er forskel mellem hofterne ikke arveligt, hvilket kunne indikere, at de hunde med hyppig forekomst af asymmetrisk hofter bliver hårdere bedømt på baggrund af miljømæssige forskelle.

4.3 Forbedringsmuligheder for avlsarbejdet for hunde med sundere hofter

Der blev i dette projekt observeret signifikant forskel i frekvensen af A hoftestatus hos Labrador retrieveren (67%) og Schæferhunden (41%). En medvirkende årsag til denne forskel, kan findes i de to specialklubbers avlsbefalinger. Hvor Retrieverklubben kræver, at begge forældredyr før parring har fået registreret en A eller B status, accepterer Schæferhundeklubben både A, B og C status, for at de kan opnå den særlige avlsbefaling. En C status er mild dysplastisk og dét, at der kan opnås særlig avlsbefaling fra raceklubben til trods for en C status, kan være en medvirkende årsag til, at Schæferhunden fortsat har den højeste frekvens af dysplastiske (C+D+E) hunde. Schæferhunden er antalsmæssigt den næststørste race i Danmark med 25.710 nyregistrerede hunde i DKK fra 2001 til 2013 (DKK, 2014). Det er samtidig den race ud af de syv i dette projekt, som får flest hunde HD-vurderet. Med 72% HD-fri hunde, burde det være muligt med en mere restriktiv selektion uden at risikere indavlsdepression, som andre antalsmæssigt mindre racer kunne risikere, hvis der udelukkende blev avlet på A og B hunde. Selv Border collie, som er den race af de syv i dette projekt, med færrest nyregistrerede hunde (3330) i DKK regi (2001-2013), har en mere restriktiv avlsbefaling end Schæferhunden.

For at opnå avlsfremgang af HD-fri hunde, skal der iflg. (Mäki, *et al.* (2005) lægges større vægt på HD egenskaber i avlsstrategien, og hvis forbedrede avlsresultater skal opnås, må denne større vægtning af HD egenskaber, ske på bekostning af udseende. Årsagen til dette er den negative korrelation fundet i litteraturen mellem HD egenskaber og eksteriøre egenskaber, som f.eks. en overdreven skrånende bagpart. Såfremt korrelationen numerisk set er høj, vil der kunne opnås større sikkerhed på estimatet ved at implementere en multitrait-analyse, som indeholder både eksteriøre egenskaber og HD egenskaber, hvor HD egenskaberne vægtes højere end de eksteriøre egenskaber. Det er imidlertid ikke muligt på nuværende tidspunkt, at implementere enkelte eksteriøre elementer i modellen, da der i dag udelukkende præmieres for hundens samlede eksteriøre kvalitet. Der vil ligeledes kunne opnås øget sikkerhed på avlsestimatet ved at øge antallet af screenede hunde, da der derved kan opnås en større informationsmængde om avlskandidaternes slægtninge. En yderligere fordel ved et forøget antal testede hunde er, at antallet af avlskandidater derved også forøges, og dermed formindskes indavlsrisikoen. Lav indavl kan medvirke til øget genetisk variation i populationen, som igen øger muligheden for genetisk fremgang.

For at opnå forøget sikkerhed på avlsværditallet, har DKK indført avlsindeks, hvor både avlshundens egne præstationer og informationer om dens slægtninge er inkluderet. Det kan dermed undre, at kun to ud af de syv raceklubber i dette projekt har implementeret avlsindekstallene i deres avlsbefalinger. Border collie klubben anbefaler avl på hunde med A eller B status, eller med et avlsindeks på mindst 100. Specialklubben for den Ruhårede hønsehund anbefaler, at begge forældredyr har HD status A eller B, samt at summen af forældredyrenes HD indeks er mindst 186. Det kan virke uambitiøst med en sum på 186, da det er under racegennemsnittet. Den Ruhårede hønsehund er imidlertid den race i dette projekt med den største frekvens af HD-fri hunde (A+B), og det kan derved give mening at slække på kravet til avlsindekstallet, idet selv hunde med A status vil kunne ligge under racens gennemsnit. Derved vil der kunne lægges større vægt på andre vigtige

egenskaber for racen. Det giver ligeledes mulighed for en forøget genetisk variation, at flere individer kan benyttes i avlen, hvilket også medvirker til forøget genetisk fremgang på længere sigt. For at forbedre avlsarbejdet for hunde med sundere hofter, vil øvrige raceklubber med fordel, kunne implementere avlsindekstallene i deres anbefalinger. Specialklubberne for Berner sennen, Golden retriever og Schæferhunden tillader avl på hunde med C hofter. Disse tre raceklubber ville med særlig fordel kunne implementere avlsindekstal på mindst 100 i deres avlsanbefalinger, idet det sikrer, at der bliver avlet på den sundeste halvdel af hundene indenfor racen.

Perspektivering

Der forekom forskellig hoftestatus i 21% til 35% af tilfældene afhængig af race i dette projekt. To studier (Chase, *et al.*, 2004; Wilson, *et al.*, 2011) har vist, at forskel mellem højre og venstre hofte ikke skyldtes additive genetiske faktorer, men sandsynligvis miljømæssige faktorer. Det synes dermed ikke fordelagtigt at selekttere ud fra den dårligste hofte, som tilfældet er i dag. For at forbedre avlsværdiurderingen, ville inddragelse af status fra begge hofter i modellen, hvor hver hofte indgår som selvstændig observation, være en mulighed. Der er imidlertid ikke mange studier om asymmetri i hofterne hos hunde, så yderligere undersøgelser anbefales.

Både dette projekts metaanalyse (tabel 5) og Janutta & Distl's (2006) studie viste, at der var større udsving i heritabiliteterne for HD mellem racerne end indenfor racerne, hvilket kunne indikere at h^2 var afhængig af race. Det er derfor sandsynligt, at der kan opnås øget sikkerhed på avlsværdiestimatet, ved at beregne heritabiliteter for hver enkelt race i HD indekset, og implementere dem i avlsværdiberegningen i stedet for $h^2=0,25$ for alle racer som benyttes i dag.

Genomisk selektion har ført til stor genetisk fremgang hos andre dyrearter som f.eks. kvæg og svin, særligt for egenskaber med lav heritabilitet. Genomisk selektion vil ligeledes kunne forbedre avlsarbejdet mod HD hos hunde. Der bliver i dag gjort et stort arbejde for at identificere de gener og loci, som ligger til grund for denne polygenetisk nedarvede sygdom, og nogle er allerede blevet identificeret bl.a. hos Schæferhunden (Fels & Distl, 2014). Hundene er idag mellem et og to år gamle, når de bliver røntgenfotograferede for HD, alt efter race og under hvilket forbund det foregår. Ved brug af genomisk selektion vil det blive muligt at udpege HD-fri hunde allerede fra fødslen, som så kan blive inkluderet i avlspuljen. Der er således et stort potentiale i at indføre genomisk selektion; men også nogle udfordringer som stadig skal overvindes. En stor reference gruppe vil fortsat være nødvendig, hvilket kan være en udfordring for antalsmæssigt små racer; men et internationalt samarbejde kunne eventuelt være en løsning på dette. Det kan ligeledes være vanskeligt at motivere hundeejere til fortsat at få scoret deres hunde på traditionel vis, når genomisk selektion først er indført. Hundeavlens er meget decentraliseret og har ikke tradition for at allokere midler til større forsknings- og udviklingsprojekter, hvilket yderligere kan vanskeliggøre implementationen. En stor fordel ved brug af genomisk selektion ligger i muligheden for at øge antallet af testede dyr, idet det er nemt og uden risici at tage en DNA prøve. Ulempen er imidlertid at udgifterne til DNA tests fortsat er forholdsvis høje (Sanchez-Molano, *et al.*, 2014). Dermed vil det formentligt fortsat kun være de hundeejere, som er interesseret i at avle på deres hund, der ønsker at påtage sig denne omkostning.

5 Konklusion

Der blev i dette projekt fundet mange faktorer, som medvirkede til de store forskelle i heritabilitetsestimaterne fundet i litteraturen. Screeningsmetoden havde iflg. variansanalysen en signifikant betydning for heritabilitetsestimaterne, hvor FCI's og OFA's screeningsmetoder medvirkede til hhv. 9% og 14% lavere estimater sammenlignet med BVA. Det er dog sandsynligt, at der i metoderne er indeholdt noget populationsforskel, herunder både additiv genetisk variation og miljøpåvirkning, idet de tre metoder benyttes i forskellige geografiske områder. Nogle populationer har historisk set været helt eller delvist lukkede for genetisk udvekling med andre populationer, således kan en reel additiv genetisk variation mellem racer og populationer have medvirket til forekomsten af de forskellige heritabiliteter. Fænotypiske variationer ifa. miljøpåvirkninger, såsom alder ved screening, motion, diæt og vægt kan ligeledes have påvirket estimaterne. Det er desuden sandsynliggjort, at bias ifa. lav præcision på estimaterne, beregningsmodellerne og forskellige observatørers evaluering har haft indflydelse på de store forskelle i heritabilitetsestimaterne fundet i litteraturen.

I den praktiske del af dette projekt, hvor hoftestatus for syv forskellige racer blev undersøgt, blev der fundet forskellig hoftestatus i 21% til 35% af tilfældene afhængig af race. Hyppighedsfrekvenserne, af hvor ofte forskellig eller ens hoftestatus forekom, var signifikant forskellig racerne imellem. For alle syv racer gjaldt, at venstre hofte hyppigst var bedst, der var således ikke signifikant forskel mellem racerne mht., hvilken hofte der hyppigst var bedst. Forskellen mellem højre og venstre hofte var dog kun signifikant for Border collie, Golden retriever, Rottweiler, Ruhåret hønsehund og Schæferhunden, hvorimod der ikke blev fundet signifikante forskelle mellem hofterne for Berner sennen og Labrador retrieveren. Når der forekom forskellig hoftestatus var der hyppigst én grads forskel fremfor flere graders forskel. Én grads forskel forekom i 16% til 29% af tilfældene for de forskellige racer, hvorimod flere graders forskel kun forekom i 4% til 8% af tilfældene. Den procentvise fordeling af den samlede hoftestatus var signifikant forskellig racerne imellem.

6 Litteraturliste

- BBC (2011): Quarantine laws to be relaxed in UK, [online] BBC News [citeret 1. Juni 2014]. Tilgængelig på internet: <http://www.bbc.co.uk/news/uk-16347725>
- Byskov, K. (2014): Personlig kommunikation. Konsulent Videncenter for Landbrug. Agro Food Park 15, 8200 Århus N. Telefon: 87 40 52 72. E-mail: kvb@vfl.dk
- Chase, K., Lawler, D., Adler, F., Ostrander, E. & Lark, K. (2004): Bilaterally asymmetric effects of quantitative trait loci (QTLs): QTLs that affect laxity in the right versus left coxofemoral (hip) joints of the dog (*Canis familiaris*). *American Journal of Medical Genetics Part A*. Vol. 124A:3, pp. 239-247.
- Coopman, F., Verhoeven, G., Paepe, D., van Bree, H., Duchateau, L. & Saunders, J.H. (2007): Inter-observer agreement on the radiographic assessment of canine hip dysplasia. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*. Vol. 76:6, pp. 417-422.
- Dennis, R. (2012): Interpretation and use of BVA/KC hip scores in dogs. *In Practice*. Vol. 34:4, pp. 178-+.
- DKK (2014): Årlige Registreringstal, [online] Dansk Kennel Klub [citeret 12. Juni 2014]. Tilgængelig på internet: <http://www.dkk.dk/side.asp?ID=3065>
- Distl, O., Grussler, W., Schwarz, J. & Krausslich, H. (1991): Analysis of environmental and genetic influences on the frequency of hip dysplasia in German Shepherd dogs. *Journal of Veterinary Medicine.Series A*. Vol. 38:6, pp. 460-471. 53 ref.
- FCI (2006): FCI Requirements for Official Hip Dysplasia Screening, [online] The Fédération Cynologique Internationale [citeret 12. Juni 2014]. Tilgængelig på internet: <http://www.fci.be/circulaires/46-2009-annex1-en.pdf>
- Fels, L. & Distl, O. (2014): Identification and Validation of Quantitative Trait Loci (QTL) for Canine Hip Dysplasia (CHD) in German Shepherd Dogs. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. Vol. 9:5, pp. e96618.
- Hamann, H., Kirchoff, T. & Distl, O. (2003): Bayesian analysis of heritability of canine hip dysplasia in German Shepherd Dogs. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. Vol. 120:4, pp. 258-268.
- Hartmann, P., Stock, K.F. & Distl, O. (2010): Multivariate genetic analysis of canine hip and elbow dysplasia as well as humeral osteochondrosis in the Bernese mountain dog. *Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*. Vol. 123:11-12, pp. 488-495.
- Hou, Y., Wang, Y., Lust, G., Zhu, L., Zhang, Z. & Todhunter, R.J. (2010): Retrospective Analysis for Genetic Improvement of Hip Joints of Cohort Labrador Retrievers in the United States: 1970-2007. *Plos One*. Vol. 5:2, pp. e9410.

- Janutta, V. & Distl, O. (2006): Inheritance of canine hip dysplasia: Review of estimation methods and of heritability estimates and prospects on further developments. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*. Vol. 113:1, pp. 6-12.
- Jessen, C. & Spurrell, F. (1972): Radiographic detection of canine hip dysplasia in known age groups. Anonymous .
- Kealy, R.D., Olsson, S.E., Monti, K.L., Lawler, D.F., Biery, D.N., Helms, R.W., *et al* (1992): Effects of limited food consumption on the incidence of hip dysplasia in growing dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 201:6, pp. 857-863. 28 ref.
- Krontveit, R.I., Nodtvedt, A., Saevik, B.K., Ropstad, E., Skogmo, H.K. & Trangerud, C. (2010): A prospective study on Canine Hip Dysplasia and growth in a cohort of four large breeds in Norway (1998-2001). *Preventive Veterinary Medicine*. Vol. 97:3-4, pp. 252-263.
- Krontveit, R.I., Nodtvedt, A., Saevik, B.K., Ropstad, E. & Trangerud, C. (2012): Housing- and exercise-related risk factors associated with the development of hip dysplasia as determined by radiographic evaluation in a prospective cohort of Newfoundlands, Labrador Retrievers, Leonbergers, and Irish Wolfhounds in Norway. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 73:6, pp. 838-846.
- Lavrijsen, I.C.M., Heuven, H.C.M., Meij, B.P., Theyse, L.F.H., Nap, R.C., Leegwater, P.A.J., *et al* (2014): Prevalence and co-occurrence of hip dysplasia and elbow dysplasia in Dutch pure-bred dogs. *Preventive Veterinary Medicine*. Vol. 114:2, pp. 114-122.
- Leppanen, M., Maki, K., Juga, J. & Saloniemi, H. (2000): Estimation of heritability for hip dysplasia in German Shepherd dogs in Finland. *Journal of Animal Breeding and Genetics-Zeitschrift Fur Tierzucht Und Zuchtungsbiologie*. Vol. 117:2, pp. 97-103.
- Lewis, T.W., Blott, S.C. & Woolliams, J.A. (2010): Genetic evaluation of hip score in UK Labrador Retrievers. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. Vol. 5:10, pp. e12797.
- Lewis, T.W., Blott, S.C. & Woolliams, J.A. (2013): Comparative analyses of genetic trends and prospects for selection against hip and elbow dysplasia in 15 UK dog breeds. *Bmc Genetics*. Vol. 14, pp. 16.
- Lingaas, F. & Heim, P. (1987): A genetic investigation on the incidence of hip dysplasia in Norwegian dog breeds. *Norsk Veterinaertidsskrift*. Vol. 99:9, pp. 617-623. 22 ref.
- Lingaas, F. & Klemetsdal, G. (1990): Breeding values and genetic trend for hip dysplasia in the Norwegian Golden Retriever population. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. Vol. 107:6, pp. 437-443. 16 ref.
- Mackenzie, S. (1985): Why Heritability Estimates Differ - Canine Hip-Dysplasia. *Canine Practice*. Vol. 12:2, pp. 19-22.
- Madsen, J. & Svalastoga, E. (1989): Hofteledsdysplasi hos Hund. *Dansk Veterinaertidsskrift* Vol.72:4 , pp. 178-188

Mäki, K., Liinamo, A.E. & Ojala, M. (2000): Estimates of genetic parameters for hip and elbow dysplasia in Finnish Rottweilers. *Journal of Animal Science*. Vol. 78:5, pp. 1141-1148. 25 ref.

Mäki, K., Liinamo, A., Groen, A., Bijma, P. & Ojala, M. (2005): The effect of breeding schemes on the genetic response of canine hip dysplasia, elbow dysplasia, behaviour traits and appearance. *Animal Welfare*. Vol. 14:2, pp. 117-124.

NKU (2013): Indexgruppen, Nordisk Kennel Union. Arbejdsrapport. Ikke Publiceret.

OFA (2014): An Examination on Hip Grading, [online] Orthopedic Foundation for Animals [citeret 1. Juni 2014]. Tilgængelig på internet: http://www.offa.org/hd_grades.html

Proschowsky, H.F. (2014): Personlig kommunikation. Specialkonsulent, dyrlæge, ph.d. Dansk Kennel Klub, Parkvej 1, 2680 Solrød Strand. Telefon: 56 18 81 35. E-mail: HfPr@dkk.dk

Reed, A.L., Keller, G.G., Vogt, D.W., Ellersieck, M.R. & Corley, E.A. (2000): Effect of dam and sire qualitative hip conformation scores on progeny hip conformation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 217:5, pp. 675-680. 17 ref.

Riser, W., Cohen, D., Mansson, J. & Lindqvist, S. (1964): Influence of Early Rapid Growth + Weight Gain on Hip Dysplasia in German Shepherd Dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 145:7, pp. 661-&.

Sallander, M., Hedhammar, A. & Trogen, M. (2006): Diet, exercise, and weight as risk factors in hip dysplasia and elbow arthrosis in Labrador Retrievers. *Journal of Nutrition*. Vol. 136:7, pp. 2050S-2052S.

Sanchez-Molano, E., Woolliams, J.A., Blott, S.C. & Wiener, P. (2014): Assessing the impact of genomic selection against hip dysplasia in the Labrador Retriever dog. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. Vol. 131:2, pp. 134-145.

Smith, G., Lawler, D., Biery, D., Power, M., Schofer, F., Gregor, T., Karbe, G., McDonald-Lynch, M., Evans, R. & Kealy, R. (2010): Chronology of Hip Dysplasia Development in a Cohort of 48 Labrador Retrievers Followed for Life. *Veterinary Surgery* vol. 41pp. 20-33

Swenson, L., Audell, L. & Hedhammar, A. (1997): Prevalence and inheritance of and selection for hip dysplasia in seven breeds of dogs in Sweden and benefit: Cost analysis of a screening and control program. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 210:2, pp. 207-&.

Verhoeven, G., Fortrie, R., Ryssen, B.v. & Coopman, F. (2012): Worldwide screening for canine hip dysplasia: where are we now? *Veterinary Surgery*. Vol. 41:1, pp. 10-19. 90 ref.

Wilson, B.J., Nicholas, F.W., James, J.W., Wade, C.M., Tammen, I., Raadsma, H.W., *et al* (2011): Symmetry of hip dysplasia traits in the German Shepherd Dog in Australia. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. Vol. 128:3, pp. 230-243.

Wilson, B.J., Nicholas, F.W., James, J.W., Wade, C.M., Tammen, I., Raadsma, H.W., *et al* (2012): Heritability and Phenotypic Variation of Canine Hip Dysplasia Radiographic Traits in a Cohort of Australian German Shepherd Dogs. *Plos One*. Vol. 7:6, pp. e39620.

Wood, J., Lakhani, K. & Dennis, R. (2000): Heritability and epidemiology of canine hip-dysplasia score in flat-coated retrievers and Newfoundlands in the United Kingdom. *Preventive Veterinary Medicine*. Vol. 46:2, pp. 75-86.

Wood, J., Lakhani, K. & Rogers, K. (2002): Heritability and epidemiology of canine hip-dysplasia score and its components in Labrador retrievers in the United Kingdom. *Preventive Veterinary Medicine*. Vol. 55:2, pp. 95-108.